ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IONSYS 40 microgrammi per dose, Sistema Transdermico Iontoforetico.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun sistema transdermico IONSYS contiene 10,8 mg di fentanil cloridrato equivalente a 9,7 mg di fentanil e rilascia 40 microgrammi di fentanil per dose, fino a un massimo di 3,2 mg (80 dosi).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Sistema Transdermico Iontoforetico (ITS).

IONSYS è costituito da un sistema di controllo elettronico compatto e da due serbatoi di idrogel, uno dei quali contiene fentanil cloridrato in formulazione gel, destinato al rilascio a richiesta senza l'impiego di aghi. La parte superiore del prodotto è bianca e riporta il nome identificativo 'IONSYS™'.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

IONSYS è indicato per la gestione del dolore acuto post-operatorio di grado da moderato a severo, per uso esclusivo in ambiente ospedaliero.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

IONSYS deve essere utilizzato esclusivamente in ambiente ospedaliero. A causa del ben noto potenziale rischio di abuso di fentanil i medici devono valutare i pazienti con una storia di abuso di sostanze (vedere paragrafo 4.4).

Precauzioni particolari per lo smaltimento devono essere seguite (vedere paragrafo 6.6).
IONSYS deve essere attivato esclusivamente dal paziente.
Prima di qualsiasi intervento chirurgico, il personale sanitario deve assicurarsi che il paziente sia stato informato adeguatamente sull'utilizzo di IONSYS dopo l'intervento.
IONSYS rilascia 40 microgrammi per dose a richiesta, fino a un massimo di 240 microgrammi l'ora (6 dosi, ciascuna della durata di 10 minuti) ma non più di un massimo di 80 dosi in un periodo di 24 ore. Prima di iniziare a usare IONSYS, i pazienti devono essere titolati a un livello accettabile di analgesia.

Il sistema transdermico deve essere attivato esclusivamente dal paziente in risposta al dolore. IONSYS agirà per 24 ore dopo il completamento della prima dose o per 80 dosi, a seconda di quale delle due circostanze si verifichi per prima, poi sarà inutilizzabile. Se il paziente tenterà di iniziare una dose dopo le 80 previste oppure dopo 24 ore dall'attivazione della prima dose, il sistema transdermico non risponderà (cioè non ci sarà luce rossa ne segnale acustico). La durata massima del trattamento è di 72 ore (3 sistemi), benché la maggior parte dei pazienti necessiti soltanto di un sistema transdermico. I pazienti non devono indossare più di un sistema transdermico per volta. I sistemi usati non devono essere riapplicati su un paziente.

Medicinale non più autorizzato

I pazienti non devono indossare il sistema transdermico IONSYS umido. Il contatto prolungato con l'acqua può influire sulle prestazioni del sistema transdermico e provocare un cattivo funzionamento o il distacco del sistema transdermico stesso.

IONSYS deve essere rimosso prima della dimissione del paziente.

Pazienti pediatrici e adolescenti

IONSYS non è raccomandato per l'uso in pazienti pediatrici con età inferiore a 18 anni in quanto i dati di sicurezza ed efficacia sono insufficienti.

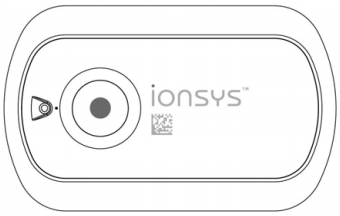
Anziani

I dati di farmacocinetica, sicurezza ed efficacia disponibili sull'uso di IONSYS in pazienti con età superiore a 75 anni sono limitati.
Nei pazienti anziani occorre un attento monitoraggio per individuare gli eventuali segni di tossicità da fentanil.

Istruzioni di prova per IONSYS destinate al farmacista o agli altri professionisti del settore sanitario (da eseguire prima della distribuzione): fare riferimento al paragrafo 6.6.

Modo di applicazione

IONSYS non deve essere utilizzato se il sigillo della bustina è rotto.



LED – diodo ad emissione luminosa

IONSYS deve essere applicato sulla cute intatta, non irritata e non irradiata del torace o della parte alta esterna del braccio. IONSYS non deve essere posizionato su siti cutanei anormali, come cicatrici, ustioni, tatuaggi, ecc. Prima di applicare il sistema transdermico, è necessario tagliare (non radere) i peli presenti nel sito di applicazione. IONSYS non deve essere applicato su un sito cutaneo già utilizzato.

Prima di applicare il sistema transdermico IONSYS, il sito d'applicazione deve essere pulito con un normale tampone imbevuto di alcol e la pelle deve essere lasciata asciugare completamente. Non devono essere usati saponi, oli, lozioni o qualunque altro agente che possa irritare la pelle o alterarne le caratteristiche di assorbimento.

La bustina contenente IONSYS deve essere aperta iniziando dall'incisione pre-tagliata e strappando attentamente lungo la parte alta della bustina. Il sistema transdermico deve essere rimosso dalla bustina e utilizzato immediatamente. La miscela adsorbente deve essere eliminata dopo l'apertura della bustina. Non utilizzare il prodotto e restituirlo al produttore se la miscela adsorbente non è presente oppure se non è intatta.

La pellicola di plastica trasparente che ricopre la parte adesiva deve essere rimossa ed eliminata, facendo attenzione a non toccare i gel.

Medicinale non più autorizzato

Il sistema transdermico IONSYS deve essere premuto saldamente nella posizione desiderata con la parte adesiva rivolta verso il basso, in modo che si attacchi alla pelle, per almeno 15 secondi. La pressione deve essere esercitata con le dita sui bordi esterni, per garantire l'adesione al sito cutaneo per tutto il periodo di 24 ore in cui occorre indossare il sistema transdermico. Talvolta può succedere che il sistema transdermico IONSYS si stacchi; in questo caso, è possibile utilizzare un cerotto non allergenico, per garantire che tutto il bordo del sistema transdermico aderisca completamente alla cute. Fare attenzione a non premere o mettere il cerotto sul pulsante o sulla spia luminosa rossa.

Rilascio della dose

Sulla parte alta del sistema transdermico IONSYS sono presenti un bottone rientrante per il rilascio del dosaggio a richiesta e una spia luminosa rossa. Per iniziare la somministrazione di una dose di fentanil, il paziente deve premere il bottone per il rilascio a richiesta due volte entro 3 secondi. IONSYS deve essere attivato solo dal paziente. Un segnale acustico indica l'avvio del rilascio della dose; la spia luminosa resta accesa per tutto l'intervallo di 10 minuti di somministrazione. La dose successiva non può iniziare fino al completamento del precedente ciclo di 10 minuti di rilascio del dosaggio. Se si preme il bottone durante il rilascio di una dose, non sarà somministrata alcuna dose supplementare del prodotto. La spia luminosa rossa si spegne dopo il termine della somministrazione della dose da 10 minuti.

Determinazione del numero approssimativo delle dosi rilasciate

Fra una dose e quella successiva, la spia luminosa rossa lampeggia emettendo impulsi di un secondo, per indicare il numero approssimativo di dosi somministrate fino a quel momento. Ogni impulso da un secondo della spia luminosa indica una somministrazione fino a cinque dosi. Quindi, un unico impulso di luce da un secondo rappresenta un numero di dosi da 1 a 5; due impulsi rappresentano 6-10 dosi; tre impulsi rappresentano 11-15 dosi; fino a 16 impulsi, che rappresentano 76-80 dosi somministrate. Il sistema transdermico può anche essere interrogato *durante* il rilascio della dose a richiesta, premendo il pulsane *una volta*. Il LED rosso emetterà degli impulsi in base a quanto citato in precedenza, per indicare il numero approssimativo delle dosi a richiesta rilasciate fino all'interrogazione. Questa interrogazione non esercita alcuna influenza sulla somministrazione della dose.

Rimozione

IONSYS può essere rimosso in qualunque momento. Tuttavia, una volta tolto, lo stesso sistema transdermico non può più essere riapplicato. Alla fine del periodo di 24 ore di utilizzo o dopo il rilascio di 80 dosi, togliere il sistema transdermico IONSYS sollevando delicatamente la linguetta rossa e rimuovendo il sistema transdermico dal sito di applicazione cutaneo. Nel caso in cui il paziente necessiti di un'ulteriore terapia analgesica o di una continuazione della stessa, è possibile applicare un nuovo sistema transdermico in un diverso sito cutaneo, sulla parte alta esterna del braccio o sul torace.

Individuazione e risoluzione dei problemi

Ciascun sistema transdermico IONSYS è progettato per rilasciare ogni dose a richiesta di fentanil nell'arco di circa 10 minuti. In caso di sospetto guasto tecnico di un sistema transdermico, il personale sanitario o il paziente devono monitorare sia l'illuminazione del LED rosso, sia eventuali segnali acustici (beep) per la dose successiva. La tabella di seguito riportata, presenta i diversi messaggi di errore che si possono verificare, unitamente all'opportuna azione da intraprendere:

Medicinale non più autorizzato

Frequenza del messaggio di errore	Intervento
2 segnali acustici ripetuti 8 volte (circa 15 secondi) e il LED rosso che si spegne prima di 10 minuti	Per richiedere un nuovo rilascio è possibile fare fino a 2 tentativi. In caso di esito negativo, il sistema transdermico deve essere rimosso e applicato un nuovo sistema transdermico in un altro sito cutaneo.
4 segnali acustici continui e il LED rosso che si spegne prima di 10 minuti	Il sistema transdermico non può essere riavviato. Deve essere rimosso e applicato un nuovo sistema transdermico in un altro sito cutaneo.
Il LED rosso non s'illumina	Il sistema transdermico deve essere rimosso e applicato un nuovo sistema transdermico in un altro sito cutaneo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

IONSYS deve essere attivato solo dal paziente, per evitare un potenziale sovradosaggio.

IONSYS deve essere utilizzato solo in ambiente ospedaliero.

L'ingestione del gel contenente fentanil può provocare un'ipoventilazione con rischio per la vita o morte. Non toccare il gel, né farlo entrare in contatto con il cavo orale o altre zone rivestite di mucosa.

Dopo l'uso, nel sistema transdermico IONSYS resta un quantitativo potenzialmente pericoloso di fentanil.
Fare riferimento al paragrafo 6.6 per le Precauzioni particolari per lo smaltimento.

Togliere il sistema transdermico IONSYS prima di iniziare una risonanza magnetica nucleare (RMN), cardioversione o defibrillazione.

Potenziale abuso e dipendenza

Il principio attivo contenuto in IONSYS è il fentanil, sostanza nota per un potenziale abuso. I medici devono valutare i pazienti con storia di potenziale abuso di sostanze e seguire questi pazienti attentamente.
Visto che IONSYS è indicato solo per un trattamento a breve termine, i rischi correlati alla potenziale dipendenza non sono preoccupanti. Durante gli studi clinici, non vi è stata evidenza di abuso del sistema transdermico.

Depressione respiratoria

Analogamente a tutti gli altri oppiacei forti, è possibile che con IONSYS possa verificarsi una depressione respiratoria significativa. È necessario che i pazienti siano monitorati in relazione a tali effetti (vedere anche paragrafo 4.9). La somministrazione concomitante di farmaci attivi sul sistema nervoso centrale può aumentare il rischio di depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.5).

Medicinale non più autorizzato

Malattia polmonare cronica

Nei pazienti affetti da malattia polmonare cronica ostruttiva, o nei pazienti che presentano condizioni predisponenti all'ipoventilazione, è possibile che insorgano reazioni avverse più gravi. In questi pazienti gli oppiacei possono comportare la riduzione dello stimolo respiratorio e un aumento della resistenza delle vie respiratorie.

Traumi cranici e aumento della pressione intracranica

IONSYS non deve essere impiegato nei pazienti che possono essere particolarmente predisposti agli effetti intracranici della ritenzione di CO_2, come quelli che presentano evidenze cliniche di un aumento della pressione intracranica, di una compromissione dello stato di coscienza, o di coma. Gli oppiacei possono mascherare il decorso clinico dei pazienti affetti da trauma cranico. IONSYS deve essere usato con cautela nei pazienti con neoplasie cerebrali.

Cardiopatie

Fentanil può generare bradicardia o ipotensione e deve quindi essere somministrato con cautela ai pazienti affetti da bradiaritmie o da eventuali cardiopatie significative.

Ileo paralitico

IONSYS deve essere usato con cautela nei pazienti affetti da ileo paralitico.

Epatopatia

Fentanil è metabolizzato nel fegato in metaboliti inattivi. Un'epatopatia può ritardarne l'eliminazione. I pazienti affetti da una compromissione della funzionalità epatica devono essere attentamente monitorati, al fine di individuare i segni di una tossicità da fentanil.

Nefropatia

Meno del 10% di fentanil somministrato viene escreto inalterato attraverso i reni. Diversamente dalla morfina, nessun metabolita attivo di fentanil è eliminato attraverso i reni. I dati ricavati dalla somministrazione endovenosa di fentanil nei pazienti affetti da insufficienza renale, indicano che il volume di distribuzione di fentanil può essere modificato dalla dialisi, influenzando in questo modo le concentrazioni sieriche. Se i pazienti con una compromissione renale vengono trattati con IONSYS, devono essere attentamente monitorati per individuare eventuali segni di tossicità da fentanil.

Pazienti anziani

I dati di farmacocinetica, sicurezza ed efficacia disponibili in pazienti con età superiore a 75 anni sono limitati.
I pazienti anziani devono essere monitorati attentamente per individuare eventuali segni di tossicità da fentanil.

Pazienti obesi

L'efficacia e la sicurezza nei pazienti con Indice di Massa Corporea superiore a 40 non sono state determinate.

Menomazione dell'udito

IONSYS deve essere utilizzato con cautela nei pazienti affetti da menomazione dell'udito, che non sono in grado di udire i segnali acustici emessi dal sistema transdermico.

Medicinale non più autorizzato

Chirurgia toracica, polmonare e addominale superiore

Sono disponibili solo dati limitati nei pazienti che hanno subito interventi di chirurgia toracica, polmonare o addominale superiore. IONSYS deve, quindi, essere utilizzato con cautela in questa categoria di pazienti.

Fibrosi cistica

Non sono state stabilite l'efficacia e la sicurezza in pazienti con fibrosi cistica

Condizione fisica

Non è stato determinato il profilo di sicurezza di IONSYS nei pazienti con uno stato fisico classificato come ASA IV (American Society of Anesthesiologists).

Con ogni nuova applicazione di IONSYS, il paziente potrebbe usare IONSYS più frequentemente che nelle successive 24 ore a causa di un minore assorbimento di fentanil dal sistema transdermico nelle prime ore (vedere paragrafo 5.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.
La somministrazione concomitante di altri farmaci depressivi del sistema nervoso centrale, compresi gli altri oppiacei, i sedativi o gli ipnotici, gli anestetici generali, le fenotiazine, i tranquillanti, i miorilassanti, gli antistaminici con effetto sedativo e le bevande alcoliche, può indurre effetti depressivi additivi. È possibile che insorgano ipoventilazione, ipotensione e sedazione profonda o coma. L'uso di uno qualsiasi di questi prodotti medicinali in associazione a IONSYS richiede quindi una particolare attenzione e un attento monitoraggio del paziente.

Fentanil, principio attivo con elevata *clearance*, viene metabolizzato in modo ampio e rapido, in particolare da CYP3A4. Itraconazolo, un potente inibitore di CYP3A4, alla dose di 200 mg/die somministrata per via orale per 4 giorni, non ha mostrato alcun effetto significativo sul profilo farmacocinetico di fentanil per via endovenosa. Ritonavir orale, uno dei più potenti inibitori di CYP3A4, ha ridotto di due terzi la *clearance* di fentanil somministrato per via endovenosa. La cosomministrazione di potenti inibitori di CYP3A4 come ritonavir e di IONSYS può comportare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di fentanil che, a loro volta, possono incrementare o prolungare gli effetti terapeutici e gli eventi avversi, oltre a causare un'eventuale depressione respiratoria grave. In questa situazione, è importante controllare e monitorare il paziente. La cosomministrazione di ritonavir o di altri inibitori di CYP3A4 e IONSYS non è indicata, a meno che il paziente non venga attentamente monitorato.

L'uso di IONSYS è sconsigliato nei pazienti che hanno assunto gli inibitori delle monoamminossidasi (MAO) nei 14 giorni precedenti, in quanto è stato riportato grave e imprevedibile potenziamento da parte degli inibitori delle MAO, se assunti con analgesici oppiacei.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati sufficienti sull'uso di fentanil nelle donne in gravidanza. Gli studi nell'animale hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale nell'uomo è sconosciuto. IONSYS non deve essere utilizzato in gravidanza se non strettamente necessario.

Medicinale non più autorizzato

Se ne sconsiglia la somministrazione durante il parto, poiché fentanil attraversa la barriera placentare e il centro respiratorio fetale è sensibile agli oppiacei. In caso di somministrazione di IONSYS, deve essere messo prontamente a disposizione un antidoto per il bambino. Dopo un trattamento a lungo termine, fentanil può causare astinenza nel neonato.

Allattamento

Fentanil è escreto nel latte materno. Si sconsiglia di allattare nelle 24 ore successive alla rimozione del sistema transdermico IONSYS.

Donne potenzialmente fertili/Fertilità

Vedere paragrafo 5.3 Tossicità riproduttiva.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

IONSYS compromette la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. fentanil può provocare capogiri e sonnolenza, quindi i pazienti devono mettersi alla guida di veicoli o usare macchinari pesanti solo se è trascorso un tempo sufficiente dall'applicazione di IONSYS.

4.8 Effetti indesiderati

In studi clinici controllati, è stato valutato il profilo di sicurezza di IONSYS 40 microgrammi in un totale di 791 pazienti. Gli eventi avversi più comunemente segnalati sono stati nausea, vomito, cefalea e prurito che, per la maggior parte, erano di gravità da lieve a moderata. Negli studi clinici sono state riportate le seguenti reazioni avverse, che sono almeno possibilmente correlate al trattamento. Non tutte le suddette reazioni sono state attribuite uniformemente a IONSYS dagli sperimentatori, per cui non è possibile determinarne la causalità.

	Effetti indesiderati molto comuni (>1/10)	**Effetti indesiderati comuni (≥ 1/100 a < 1/10)**	**Effetti indesiderati non comuni (≥ 1/1.000 a < 1/100)**
Disturbi vascolari			Vasodilatazione
Disturbi del sistema nervoso		Capogiri Sonnolenza	Agitazione Sogni anomali Ansia Insonnia Allucinazioni Depressione Ipoestesia Nervosismo Tremore Vertigini
Disturbi cardiaci		Ipotensione	Tachicardia Bradicardia Ipertensione Emicrania Sincope
Disturbi metabolici e alimentari			Mialgia Edema Ipocalcemia Ipoglicemia Ipopotassiemia

Medicinale non più autorizzato

Disturbi della respirazione, torace e mediastino		Ipossia	Apnea Singhiozzo Ipoventilazione Dispnea Disturbi polmonari Aumento della tosse Rinite
Disturbi gastrointestinali	Nausea Vomito	Costipazione Flatulenza	Eruttazione Disturbi gastro-intestinali Ileo Secchezza delle fauci Dispepsia Anoressia
Disturbi cutanei e sottocutanei		Prurito	Rash Infiammazione nel sito della ferita chirurgica Edema
Disturbi renali e urinari		Ritenzione urinaria	Oliguria Compromissione della minzione
Disturbi di carattere generale e condizioni del sito di somministrazione	Cefalea, *ASR - eritema	*ASR – prurito, vesciche Febbre	*ASR – papule/pustole, sudorazione, secchezza e desquamazione della pelle, bruciore Dolore addominale Lombalgia Dolore Brividi

*ASR = reazioni nel sito d'applicazione

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Le manifestazioni di sovradosaggio da fentanil rappresentano un'estensione del suo meccanismo d'azione farmacologico, il cui effetto più grave è la depressione respiratoria.

Trattamento

Per quanto riguarda la gestione della depressione respiratoria, le contromisure da intraprendere nell'immediato, comprendono la rimozione del sistema transdermico IONSYS e la stimolazione fisica o verbale del paziente. A questi interventi può seguire la somministrazione di uno specifico antagonista oppiaceo, come il naloxone. La depressione respiratoria a seguito di un sovradosaggio può eccedere la durata dell'azione dell'antagonista oppiaceo. L'emivita dell'antagonista può essere breve, quindi è possibile che occorra ripetere la somministrazione o procedere a un'infusione continua. La regressione dell'effetto narcotico può comportare l'insorgenza acuta di dolore e il rilascio di catecolamine.

Nel caso in cui le condizioni cliniche lo richiedano, è necessario che le vie respiratorie non siano ostruite e vengano mantenute libere, possibilmente con una cannula tracheale o endotracheale, con somministrazione di ossigeno e che la respirazione venga assistita o controllata, in base alle necessità. È opportuno mantenere una temperatura corporea e un'assunzione di liquidi adeguate.

Medicinale non più autorizzato

Nel caso in cui si verifichi una grave o persistente ipotensione, è necessario prendere in considerazione un'ipovolemia e gestire tale condizione con un'adeguata terapia di somministrazione di liquidi per via parenterale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analgesici oppiacei (derivati della fenilpiperidina), codice ATC: N02A B03.

Fentanil è un analgesico oppiaceo, che interagisce principalmente con il recettore μ per gli oppiacei. Le sue azioni terapeutiche primarie sono l'analgesia e la sedazione. I suoi effetti farmacologici secondari sono depressione respiratoria, bradicardia, ipotermia, stitichezza, miosi, dipendenza fisica ed euforia. Le concentrazioni sieriche minime di fentanil per ottenere un effetto analgesico nei pazienti naive, mai trattati con oppiacei, in terapia per dolore acuto post-operatorio, vanno da 0,2 a 1,2 ng/ml. La frequenza degli effetti indesiderati aumenta con livelli sierici oltre i 2 ng/ml.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

All'inizio della somministrazione di ciascuna dose, una corrente elettrica sposta una quantità prestabilita di fentanil dal serbatoio che contiene il principio attivo attraverso la cute nella circolazione sistemica. IONSYS rilascia una dose nominale di 40 microgrammi di fentanil in un tempo di somministrazione di 10 minuti. Quando il sistema transdermico viene rimosso dopo l'ultima dose, la riduzione della concentrazione sierica di fentanil è analoga a quella di fentanil somministrato per via endovenosa.

Quando IONSYS è applicato senza l'attivazione della corrente, l'assorbimento medio di fentanil nell'arco delle 24 ore è di 2,3 microgrammi di fentanil/ora, che sta a indicare un minimo rilascio passivo.

Le concentrazioni medie sieriche osservate nei pazienti in fase post-operatoria, rientravano in un intervallo di 0,4-1,5 ng/ml nell'arco di un periodo di somministrazione di 24 ore. In linea generale, la concentrazione massima sierica di fentanil si verifica dopo circa 15 minuti dall'inizio del rilascio della dose.

Dopo una dose di fentanil a richiesta mediante l'applicazione di IONSYS, l'emivita di assorbimento del prodotto è di circa 15 minuti.

Fentanil mostra un profilo farmacocinetico di distribuzione tricompartimentale. Con la somministrazione endovenosa, l'emivita della distribuzione iniziale è di circa 6 minuti; la seconda emivita di distribuzione è di 1 ora e l'emivita terminale è di 13 ore.

Il volume medio di distribuzione di fentanil allo *steady state* è di 6 l/kg, la *clearance* media è di 53 l/h. I pazienti anziani, cachetici o debilitati possono evidenziare una riduzione della *clearance* di fentanil ed è quindi possibile che in questi pazienti il principio attivo possa avere un'emivita terminale prolungata. Fentanil è metabolizzato principalmente a livello epatico. Il 75% circa di fentanil è escreto nelle urine, la maggior parte sotto forma di metaboliti, con meno del 10% di principio attivo inalterato. Il 9% circa della dose è rilevato nelle feci, principalmente sotto forma di metaboliti. I valori medi delle frazioni plasmatiche non legate di fentanil sono valutati fra il 13 e il 21%. La cute non risulta metabolizzare il fentanil rilasciato per via transdermica.

Medicinale non più autorizzato

Nessuno dei quattro fattori demografici sottoposti a studio [peso (magro/obeso), età, razza, o sesso] ha esercitato un effetto significativo sull'esposizione al principio attivo (AUC) dopo l'utilizzo di IONSYS. L'assorbimento di fentanil mediante IONSYS è simile a prescindere dal suo posizionamento (parte alta esterna del braccio o torace). Quando il sistema transdermico è applicato nella parte infero-interna del braccio, la quantità di fentanil assorbita è di circa il 20% inferiore rispetto a quella assorbita quando il sistema transdermico è posizionato nella parte supero-esterna del braccio o sul torace. Il profilo farmacocinetico di fentanil risulta simile sia con le applicazioni singole che multiple nelle 24 ore. L'assorbimento a livello sistemico di fentanil è aumentato in funzione del tempo, a prescindere dalla frequenza del dosaggio, con una dose iniziale di circa il 40% della dose nominale di 40 microgrammi, assorbiti fra le 12 e le 24 ore successive all'applicazione. Il profilo farmacocinetico di assorbimento si ripeterà ad ogni applicazione in un nuovo sito, perciò con ogni nuova applicazione l'assorbimento è inferiore rispetto a quando IONSYS è applicato per la prima volta e, conseguentemente, si avrà una diminuzione della concentrazione plasmatica di fentanil.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute.

Tossicità riproduttiva:
Sono stati effettuati studi standard sulla tossicità per la riproduzione e lo sviluppo con somministrazione parenterale di fentanil.
In uno studio sui ratti, è stato riscontrato che fentanil non esercita alcuna influenza sulla fertilità del maschio. Gli studi effettuati sulle femmine di ratto hanno mostrato una riduzione della fertilità e un aumento della mortalità embrionale. Dosi endovenose fino a 0,4 mg/kg/die somministrate a ratti femmina per 14 giorni non hanno prodotto effetti sulla fertilità. Una dose singola giornaliera di fentanil somministrata in bolo per via endovenosa, fino a 0,3 volte superiore alla dose nell'uomo, per 12 giorni ha ridotto la fertilità nei ratti.

Da studi più recenti, è stato riscontrato che gli effetti sull'embrione sono stati causati dalla tossicità materna e non dagli effetti diretti del farmaco sullo sviluppo embrionale. Non esistono indicazioni relative ad effetti teratogeni negli studi effettuati in due specie (topo e coniglio). In uno studio sullo sviluppo pre e post natale, il tasso di sopravvivenza dei piccoli si è ridotto in modo significativo con la somministrazione di dosi che hanno provocato un lieve calo ponderale della madre. Questo effetto può essere determinato da una modificazione della cura dei piccoli da parte della madre o da un effetto diretto di fentanil sui piccoli. Non sono stati osservati effetti sullo sviluppo somatico e sul comportamento della prole.

I test di mutagenicità con batteri e roditori hanno fornito risultati negativi. Fentanil ha indotto effetti mutageni nelle cellule di mammifero in vitro, paragonabili a quelli di altri analgesici oppiacei. Un rischio di mutagenicità con l'impiego di dosi terapeutiche appare improbabile, poiché gli effetti indesiderati insorgono solo a concentrazioni elevate.
La cancerogenicità di fentanil non è stata studiata.

Tossicità acuta: vedere paragrafo 4.9 Sovradosaggio.

Medicinale non più autorizzato

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Componenti della parte bassa del contenitore:
- polietilentereftalato modificato con glicole
- idrogel anodico: acqua depurata, sodio idrossido, poliacrilina e alcol polivinilico
- idrogel catodico: sodio citrato, alcol polivinilico, acido citrico anidro, cetilpiridinio cloruro, acqua depurata e sodio cloruro.

- elettrodo anodico: carta argentata e nastro adesivo elettricamente conduttivo (*ECAT - electrically conductive adhesive tape*).
- elettrodo catodico: trilaminato di materiale composito a base di cloruro di argento, carta argentata, ECAT.
- adesivo cutaneo: polibutene, esteri della resina.
- rivestimento: film di poliestere, silicone.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

1 anno
Usare immediatamente dopo l'apertura.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale.

Non refrigerare o congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ciascun sistema transdermico IONSYS è confezionato singolarmente in una bustina rettangolare sigillata, insieme ad una miscela adsorbente. La lamina della bustina è costituita da uno strato di nylon, da uno strato di alluminio e da uno strato termoadesivo di un copolimero di polietilene ed acido polimetacrilico.

Ogni bustina è confezionata in una scatola pieghevole di cartone. Ogni scatola contiene un sistema transdermico.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il contatto con il gel può essere pericoloso per l'uomo. Nel caso in cui il gel a base di fentanil entri in contatto con la cute durante l'applicazione o la rimozione del sistema transdermico, è necessario lavare la zona interessata con abbondante acqua. Sapone, alcol o altri solventi non devono essere utilizzati per eliminare il gel, poiché possono aumentare la capacità di penetrazione del principio attivo nella cute.

<u>Istruzioni di prova di IONSYS per il farmacista o per altri professionisti del settore sanitario (da eseguire prima della distribuzione).</u>

Ogni sistema transdermico IONSYS deve essere provato prima di essere fornito al paziente, così da garantirne il funzionamento. Basta premere il pulsante di rilascio del dosaggio mantenendo IONSYS ancora nella sua bustina sigillata. Non viene rilasciata alcuna dose del farmaco, a meno che IONSYS non venga applicato sulla cute. Sono quindi disponibili ancora 80 dosi e 24 ore di utilizzo, dopo l'esecuzione del seguente test di funzionamento:

1. Tenere in mano la bustina chiusa che contiene IONSYS.

2. Tastando, individuare dove si trova il sistema IONSYS e qual è il lato arrotondato di IONSYS.

Medicinale non più autorizzato

3. Con la parte arrotondata rivolta verso l'alto, far scorrere un dito lungo il sistema transdermico fino a sentire il pulsante rientrante a una delle due estremità.

4. Premere energicamente e rilasciare il pulsante due volte entro 3 secondi.

a) Verrà emesso immediatamente un singolo segnale acustico che confermerà il funzionamento del sistema transdermico IONSYS e la possibilità di rilasciare il farmaco.

b) Dopo 4 minuti, IONSYS emetterà un segnale acustico per circa 15 secondi. È normale e sta a indicare che IONSYS non si trova a contatto con la cute. Questo segnale acustico d'allarme non incide sul funzionamento di IONSYS.

Nel caso in cui non vengano emessi né il singolo segnale acustico dopo la doppia pressione sul pulsante di rilascio del dosaggio, né quello di 15 secondi dopo i 4 minuti, restituire IONSYS al produttore nella confezione intatta. Non aprire la bustina e non distribuire il sistema transdermico IONSYS a nessun paziente.

Smaltimento

Il contatto con l'idrogel a base di fentanil può essere pericoloso per l'uomo. Lo staff medico e i pazienti devono maneggiare attentamente il sistema transdermico usato, toccandolo solo ai lati e nella parte alta del contenitore. Il design del sistema transdermico consente lo smaltimento separato della parte bassa del contenitore, di colore rosso, contenente il fentanil e della parte alta, bianca, contenente i componenti elettronici/la batteria.

Per smaltire un sistema transdermico IONSYS usato:

1. Tirare la linguetta rossa per separare la parte bassa da quella alta del contenitore.

2. Piegare in due la parte bassa contenente il gel, con il lato adesivo rivolto all'interno.

3. Smaltire la parte bassa in conformità alla legislazione locale prevista per i farmaci oppiacei. La parte bassa usata di IONSYS contiene una quantità pericolosa di fentanil.

4. Smaltire la parte alta, contenente i componenti elettronici, in conformità alle procedure locali previste per le batterie usate.

Sono necessari accordi locali per garantire che i sistemi utilizzati siano appropriatamente restituiti (per esempio alle farmacie ospedaliere) per lo smaltimento della quantità residua di fentanil, contenuta nell'idrogel, in conformità ai requisiti di legge locali.

Medicinale non più autorizzato

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Janssen-Cilag International NV,
Turnhoutseweg 30,
B-2340 Beerse,
Belgio.

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/326/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24 Gennaio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): **Error! Hyperlink reference not valid.**

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO II

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Medicinale non più autorizzato

A. TITOLARE(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse, Belgium

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica speciale e limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

- **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve implementare a livello nazionale , prima della commercializzazione, e come concordato con le autorità competenti nello Stato Membro:

- Un piano educazionale per i medici e gli operatori sanitari indirizzato alla minimizzazione del rischio e a supportare l'uso sicuro ed efficace del prodotto. Questo piano dovrebbe prevedere quanto segue:

  Sovradosaggio/Sottodosaggio
  Esposizione accidentale
  Uso improprio/abuso/uso diverso
  Guasto meccanico
  Uso in pazienti con storia di abuso di sostanze
  Smaltimento in conformità ai requisiti di legge locali

- Un piano educazionale per i pazienti indirizzato alla minimizzazione del rischio e a supportare l'uso sicuro ed efficace del prodotto. Le istruzioni ai pazienti saranno fornite dal personale sanitario. Questo piano dovrebbe prevedere quanto segue:

  Sovradosaggio/Sottodosaggio
  Esposizione accidentale
  Uso improprio/abuso/uso diverso
  Guasto meccanico
  Smaltimento in conformità ai requisiti di legge locali

- **ALTRE CONDIZIONI**

Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve assicurare che, prima della commercializzazione del prodotto, sia stato istituito e sia funzionante il sistema di farmacovigilanza.

Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio si impegna ad eseguire gli studi e le attività supplementari di farmacovigilanza come descritto in dettaglio nel Piano di Farmacovigilanza.

Un piano aggiornato di Gestione del Rischio, come indicato nella Linea Guida del CHMP "Risk Management System for medicinal products for human use" deve essere presentato insieme ai Rapporti Periodici di Aggiornamento sulla Sicurezza (PSUR), entro 60 giorni da una circostanza

Medicinale non più autorizzato

importante (farmacovigilanza o minimizzazione del rischio) o quando i risultati di uno studio siano disponibili o su richiesta dell'Autorità Competente.

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE <SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO> <E>< SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO>

SCATOLA DI CARTONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IONSYS 40 microgrammi per dose, Sistema Transdermico Iontoforetico
Fentanil

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni sistema transdermico rilascia 40 microgrammi di fentanil per una dose di 10 minuti, fino ad un massimo di 3,2 mg (80 dosi).
Ogni sistema transdermico contiene 10,8 mg di fentanil cloridrato equivalente a 9,7 mg di fentanil.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Componenti della parte bassa del contenitore:
- polietilentereftalato modificato con glicole
- idrogel anodico: acqua depurata, sodio idrossido, poliacrilina e alcol polivinilico
- idrogel catodico: sodio citrato, alcol polivinilico, acido citrico anidro, cetilpiridinio cloruro, acqua purificata e sodio cloruro.
- elettrodo anodico: carta argentata e nastro adesivo elettricamente conduttivo (*ECAT - electrically conductive adhesive tape*).
- elettrodo catodico: trilaminato di materiale composito a base di cloruro di argento, carta argentata, ECAT.
- adesivo cutaneo: polibutene, esteri della resina.
- rivestimento: film di poliestere, silicone.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sistema Transdermico Iontoforetico (ITS); un sistema transdermico + miscela adsorbente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso transdermico.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO

Uso esclusivo ospedaliero.

Medicinale non più autorizzato

Usare immediatamente dopo l'apertura.

NON USARE SE IL SIGILLO È ROTTO O SE LA MISCELA ADSORBENTE E' MANCANTE O NON INTATTA

Per ulteriori informazioni, leggere il foglio illustrativo interno.

8. DATA DI SCADENZA

SCAD. {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale

Non refrigerare o congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

ATTENZIONE: una quantità di fentanil potenzialmente pericolosa rimane nel sistema transdermico dopo l'uso.
Vedi il foglio illustrativo inserito nella confezione per le informazioni sullo smaltimento.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgio

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/05/326/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa e speciale.

Medicinale non più autorizzato

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

BUSTINA IN LAMINA DI ALLUMINIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

IONSYS 40 microgrammi per dose, Sistema Transdermico Iontoforetico
Fentanil

Contiene 10,8 mg di fentanil cloridrato equivalente a 9,7 mg di fentanil.
Uso transdermico.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

SCAD. {MM/AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

Un sistema transdermico + miscela adsorbente

6. ALTRO

Provare il sistema transdermico prima dell'apertura della bustina – vedi foglio illustrativo allegato.

Per aprire, strappare attentamente iniziando dall'incisione pre-tagliata. Usare immediatamente dopo l'apertura. Non usare se la miscela adsorbente non è presente oppure se non è intatta

ATTENZIONE: una quantità di fentanil potenzialmente pericolosa rimane nel sistema transdermico dopo l'uso.

Medicinale non più autorizzato

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

IONSYS 40 microgrammi per dose, Sistema Transdermico Iontoforetico
Fentanil

Legga attentamente tutto questo foglio prima di usare questo medicinale.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o alla/al infermiera/e.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o infermiera/e.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è IONSYS e a che cosa serve
2. Prima di usare IONSYS
3. Come usare IONSYS
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare IONSYS
6. Altre informazioni

Medicinale non più autorizzato

1. CHE COS'È IONSYS E A CHE COSA SERVE

IONSYS è un sistema transdermico (cioè il medicinale passa attraverso la sua pelle) da utilizzare per il controllo del dolore.
IONSYS è usato esclusivamente in ospedale, per trattare il dolore dopo un'operazione. Lei potrà controllare il suo trattamento sotto la guida dello staff medico.

2. PRIMA DI USARE IONSYS

Non usi IONSYS:
- **se è allergico** *(ipersensibie)* al fentanil, alle bende o ai nastri adesivi, o ad uno qualsiasi degli eccipienti di seguito riportati.

Faccia attenzione con IONSYS
Comunichi al medico o all'infermiera/e …
- se ha già avuto problemi a livello polmonare o di respirazione
- se ha problemi di cuore, fegato o reni
- se soffre di cefalee o ha subito un trauma cranico
- se ha problemi di udito
- se ha movimenti intestinali anomali e lenti.

Sta assumendo altri medicinali
Alcuni medicinali possono influenzare l'azione di IONSYS o rendere più probabile che lei possa avere effetti indesiderati.

Verifichi con il medico se sta assumendo:
- qualsiasi medicinale che le crei sonnolenza o torpore (come ad esempio altri antidolorifici oppioidi, antistaminici o tranquillanti)
- miorilassanti (possono essere prescritti per il mal di schiena)
- ritonavir o altri inibitori del sistema CYP3A4 (medicinali che sono indicati nel controllo dell'infezione HIV)

- antidepressivi chiamati inibitori delle monoaminoossidasi (MAO inibitori), o avete assunto questi medicinali negli ultimi 14 giorni.

Informi il medico o l'infermiera/e se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Uso di IONSYS con cibi e bevande
Non assuma bevande alcoliche mentre indossa il sistema transdermico IONSYS.

Gravidanza e allattamento
Chieda consiglio al medico prima di usare IONSYS, se lei è incinta o intende avere un bambino. Il medico valuterà i possibili rischi e i benefici potenziali dell'impiego di IONSYS durante la gravidanza.
IONSYS non deve essere utilizzato durante il parto. Se le è stato somministrato IONSYS durante il parto, il neonato potrebbe dover assumere un antidoto subito dopo la nascita. Un trattamento prolungato con fentanil, il principio attivo contenuto in IONSYS, potrebbe causare sindrome da astinenza nel neonato.

Non usi IONSYS se sta allattando. Fentanil può passare nel latte materno. Non deve iniziare l'allattamento fino a quando non sono passate 24 ore dalla rimozione di IONSYS.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Non guidi né azioni macchinari quando lascia l'ospedale dopo aver usato IONSYS in quanto l'antidolorifico lascia ad alcune persone una sensazione di vertigini o sonnolenza.
Non usi utensili o macchinari.

3. COME USARE IONSYS

Istruzioni per un uso appropriato

Non faccia azionare il sistema transdermico IONSYS da un membro della sua famiglia o da un amico. Solo lei sa qual è il grado di dolore che sta sopportando e solo lei deve far funzionare IONSYS per avviare il rilascio di una dose del farmaco. Per essere sicuri che sta assumendo una corretta quantità di medicinale, azioni il sistema transdermico IONSYS non appena inizia a sentire dolore.

Non ingerisca i gel. L'ingestione del gel contenente fentanil può causare difficoltà respiratorie con rischio per la vita o addirittura la morte. **Non tocchi il lato adesivo del sistema transdermico o i gel ed eviti che vengano a contatto con la bocca.** Nel caso in cui il farmaco contenuto in IONSYS entri in contatto con occhi e bocca, potrebbe mettere a rischio la vita o causare il decesso. Non tocchi la parte adesiva del sistema transdermico o i gel anche dopo l'utilizzo del sistema transdermico e dopo che questo è stato rimosso, nel sistema transdermico c'è ancora una quantità di fentanil che potenzialmente potrebbe causare difficoltà di respirazione pericolose per la vita o addirittura morte.

Se lei tocca accidentalmente i gel sulla parte inferiore del sistema transdermico:
- **avvisi immediatamente un'infermiera/e o un medico.**
- **sciacqui le mani con abbondante acqua**
- **non usi sapone, alcol o altri solventi** per rimuovere il gel, poiché possono aumentare la capacità del farmaco di penetrare nella cute.

L'infermiera/e o il medico posizioneranno IONSYS sulla cute e lo rimuoveranno o sostituiranno quando necessario. L'infermiera/e o il medico toglieranno il sistema transdermico prima che lei lasci l'ospedale. **Non lo tolga, né tenti di rimetterlo da solo.**

Non bagni il sistema transdermico IONSYS. Potrebbe smettere di funzionare o staccarsi.

Medicinale non più autorizzato

Dosaggio

Può assumere una dose in qualsiasi momento ne abbia bisogno per alleviare il dolore o subito prima di svolgere un'attività che possa aumentare il dolore (fisioterapia, alzarsi dal letto, ecc.). Ogni volta che inizia il trattamento con un nuovo sistema transdermico IONSYS, potrebbe verificarsi che siano necessarie inizialmente più dosi che durante il trattamento.

Per avviare il rilascio di una dose da IONSYS, premere il pulsante energicamente due volte. Il dispositivo inizia a rilasciare una dose di fentanil per circa 10 minuti.

La spia luminosa rossa si accende quando si inizia la somministrazione di una dose e resta accesa per tutta la durata del rilascio del medicinale. Non è possibile iniziare il rilascio di un'altra dose mentre la spia è accesa.

La spia luminosa rossa lampeggia fra una dose e quella successiva. Quando la luce rossa inizia a lampeggiare, è possibile iniziare la somministrazione di un'altra dose in qualsiasi momento. Basta premere il bottone quando occorre alleviare il dolore. La luce lampeggiante indica all'infermiera/e quante dosi sono state assunte.

Sentirà IONSYS emettere un segnale acustico una volta, quando la somministrazione ha inizio. Se il sistema transdermico suona un'altra volta o più volte, chiamare l'infermiera/e o il medico, che verificheranno il funzionamento di IONSYS.

Ogni sistema transdermico funziona per 24 ore dalla prima somministrazione e contiene 80 dosi. Il sistema transdermico IONSYS non funzionerà più dopo 24 ore oppure dopo il rilascio di 80 dosi. In questo momento il sistema transdermico può essere rimosso.

Il medico o l'infermiera/e rimuoverà il sistema transdermico IONSYS prima che lasci l'ospedale.

Dopo che IONSYS è stato rimosso, è possibile che sulla cute sia presente un segno rossastro. È normale e nulla di preoccupante. La zona rossa sparirà nel giro di pochi giorni.

Usi sempre IONSYS esattamente come le è stato spiegato dal medico. Se non è sicuro, verifichi con il medico o l'infermiera/e.

Se usa più IONSYS di quanto deve

Il sistema transdermico è progettato in modo che non sia possibile usare troppo farmaco contenuto in IONSYS, a condizione che solo lei lo faccia funzionare e solo quando ha bisogno di alleviare il dolore. Tuttavia, se si sente mancare o ha difficoltà di respirazione, lo comunichi immediatamente al medico o all'infermiera/e.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o all'infermiera/e

Medicinale non più autorizzato

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, **IONSYS** può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se si sente mancare o ha difficoltà di respirazione, lo comunichi immediatamente al medico o all'infermiera/e.

Effetti indesiderati molto comuni
(possono manifestarsi in 10 persone su 100 o più)

Malessere *(nausea, vomito)*; cefalea, arrossamento cutaneo nel sito di applicazione del sistema transdermico.

Effetti indesiderati comuni
(possono manifestarsi in un massimo di 9 persone su 100)

Capogiri e sonnolenza; prurito; pressione bassa; stitichezza; flatulenza passeggera; bassa concentrazione di ossigeno nel sangue *(ipossia)* che può provocare vertigini o crampi; vescicazione nel sito di applicazione del sistema transdermico; ritenzione urinaria; febbre.

Effetti indesiderati non comuni
(possono manifestarsi in meno di 1 persona su 100)

Senso di calore; ansia; sonnolenza, sogni anomali; allucinazioni; depressione; sensibilità cutanea; nervosismo, tremore; vertigini; battito cardiaco rapido, lento o irregolare; respiro corto, tosse; singhiozzo; naso ostruito; rash; svenimento; dolore muscolare; ritenzione idrica; esami emato-chimici anomali; secchezza delle fauci; calo ponderale; riduzione o aumento della frequenza di minzione; dolore gastrico; brividi; mal di schiena; pressione alta; bassa concentrazione di zuccheri nel sangue; eruttazione.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o l'infermiera/e.

Medicinale non più autorizzato

5. COME CONSERVARE IONSYS

Sarà il personale ospedaliero a conservare IONSYS.
Anche il sistema transdermico usato deve essere smaltito dal personale ospedaliero.
Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Non refrigerare o congelare.
Conservare nella confezione originale.
Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene IONSYS

Il principio attivo contenuto in IONSYS è fentanil.

Gli eccipienti sono acqua, poliacrilina, alcol polivinilico, acido citrico, sodio citrato, sodio cloruro, idrossido di sodio, cetilpiridinio cloruro.

La **parte bassa del contenitore** è costituita da polietilentereftalato modificato con glicole e contiene: idrogel anodico, contenente fentanil cloridrato, poliacrilina, acqua depurata, sodio idrossido, alcol polivinilico; idrogel catodico, contenente acqua depurata, sodio cloruro, sodio citrato, alcol polivinilico, acido citrico anidro, cetilpiridinio cloruro; elettrodo anodico, contenente strati di carta argentata e nastro adesivo elettricamente conduttivo; elettrodo catodico formato da strati di materiale composito a base di cloruro di argento, carta argentata e nastro adesivo elettricamente conduttivo; adesivo cutaneo costituito da un insieme di PIB, un polibutene e un estere della resina che agisce da agente adesivo; rivestimento protettivo costituito da una pellicola di poliestere, ricoperto su un lato da silicone.

Descrizione dell'aspetto di IONSYS e contenuto della confezione

IONSYS è un Sistema Transdermico Iontoforetico (ITS). Nella parte alta del contenitore di plastica bianca sono alloggiati una batteria al litio e componenti elettronici. La parte bassa rossa del contenitore contiene il principio attivo (fentanil, un potente *antidolorifico oppiaceo)* in un gel (chiamato *idrogel)* e uno strato adesivo che viene utilizzato per far aderire il sistema transdermico alla pelle.

La parte bassa del sistema transdermico è coperta da una pellicola protettiva che viene rimossa prima dell'utilizzo. Il sistema transdermico e l'adesivo non contengono lattice.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340
Beerse, Belgium.
Produttore: Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium.

Medicinale non più autorizzato

Per ulteriori informazioni su IONSYS, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
JANSSEN-CILAG N.V./S.A.
Tél/Tel: + 32 3 280 54 11

Luxembourg/Luxemburg
JANSSEN-CILAG N.V./S.A.
Tél: +32 3 280 54 11

България
Представителство на Johnson & Johnson d.o.o.
Тел.:+359 2 489 9400(05)

Magyarország
JANSSEN-CILAG Kft.
Tel. :+36 23 513-800

Česká republika
JANSSEN-CILAG s.r.o.
Tel: +420 227 012 222

Malta
AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Danmark
JANSSEN-CILAG A/S
Tlf: +45 45 94 82 82

Nederland
JANSSEN-CILAG B.V.
Tel: +31 13 583 73 73

Deutschland
JANSSEN-CILAG GmbH
Tel: +49 2137-955-955

Norge
JANSSEN-CILAG
Tlf: + 47 24 12 65 00

Eesti
JANSSEN-CILAG Polska Sp z o.o.
Eesti filiaal
Tel.: + 372 626 6500

Österreich
JANSSEN-CILAG
Tel: +43 1 610 300

Ελλάδα
JANSSEN-CILAG
Τηλ: +30 210 61 40 061

Polska
JANSSEN–CILAG Polska Sp. z o.o., ul.
Tel.: + 48 22 237 6000

España
JANSSEN-CILAG, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00

Portugal
JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA, LDA
Tel: +351 21-4368835

France
JANSSEN-CILAG
Tel: + 33 1 55 00 44 44

România
JOHNSON AND JOHNSON d.o.o
Tel: +40 21 207 1800

Ireland
JANSSEN-CILAG Ltd.
Tel: +44 1 494 567 567

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: + 386 1 401 18 30

Island
JANSSEN-CILAG
Tel: +354 530 7100

Slovenská republika
Johnson & Johnson s.r.o.
Tel: +421 233 552 600

Italia
JANSSEN-CILAG SpA
Tel: +39 02/2510.1

Suomi/Finland
JANSSEN-CILAG OY
Puh/Tel: +358 9 4155 5300

Medicinale non più autorizzato

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 755 214

Latvija
JANSSEN-CILAG Polska Sp. z o.o.
filiāle Latvijā
Tālr. +371 7103007

Lietuva
UAB „Johnson & Johnson“
Tel.: +370 5 278 68 88

Sverige
JANSSEN-CILAG AB
Tel: +46 8 626 50 00

United Kingdom
JANSSEN-CILAG Ltd.
Tel: 0800 032 3013

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/

Medicinale non più autorizzato

IMPORTANTI INFORMAZIONI PER IL PERSONALE SANITARIO

Istruzioni per la prova di IONSYS

Ogni sistema transdermico IONSYS deve essere provato prima di essere fornito al paziente, così da garantirne il funzionamento. È possibile eseguire la prova quando IONSYS è ancora nella bustina sigillata. Dal sistema transdermico non viene rilasciata alcuna dose del farmaco, a meno che IONSYS non venga applicato sulla cute. Sono quindi disponibili ancora 80 dosi e 24 ore di utilizzo, dopo l'esecuzione del seguente test di funzionamento.

1. Tenere in mano la bustina chiusa che contiene IONSYS.
2. Tastando, individuare dove si trova il sistema IONSYS e qual è il lato arrotondato di IONSYS.
3. Con la parte arrotondata rivolta verso l'alto, far scorrere un dito lungo il sistema transdermico fino a sentire il pulsante rientrante a una delle due estremità.
4. Premere energicamente e rilasciare il pulsante due volte entro 3 secondi.

Il sistema transdermico IONSYS emetterà immediatamente un unico segnale acustico. Questo conferma che il sistema transdermico IONSYS funziona e può rilasciare il dosaggio del farmaco.

Dopo 4 minuti, IONSYS emetterà un segnale acustico ripetuto per 15 secondi. È normale e sta a indicare che IONSYS non si trova a contatto con la cute. Questo segnale acustico d'allarme non incide sul funzionamento di IONSYS.

Nel caso in cui non si senta né il singolo segnale acustico dopo aver premuto due volte il pulsante, né quello di 15 secondi dopo i 4 minuti, restituire IONSYS al produttore nella confezione originale. Non aprire la bustina né distribuire quel sistema transdermico IONSYS a nessun paziente.

Istruzioni per l'applicazione di IONSYS

La bustina contiene un sistema IONSYS e una miscela adsorbente.

Applicare sulla cute intatta (non irritata e non irradiata) del torace o della parte supero-esterna del braccio.
- IONSYS non deve essere applicato su siti cutanei anormali, come cicatrici, ustioni o tatuaggi.
- I peli presenti sul sito d'applicazione devono essere tagliati (non rasi) prima dell'applicazione.

Pulire il sito d'applicazione con un tampone imbevuto di normale alcol e lasciar asciugare completamente la cute prima di applicare il sistema transdermico IONSYS.
- Non usare saponi, oli, lozioni, né altri detergenti che possano irritare la cute o alterare le sue caratteristiche di assorbimento.

Per aprire la bustina, iniziare strappando dall'incisione pre-tagliata e continuare strappando attentamente lungo la parte alta della bustina. La miscela adsorbente deve essere eliminata dopo l'apertura della bustina. Se la miscela adsorbente non è presente o non è intatta, non utilizzare il sistema e restituirlo al produttore.

Applicare alla pelle immediatamente dopo aver rimosso il sistema transdermico dalla confezione sigillata.
- Non utilizzare se il sigillo sulla bustina è rotto.

Rimuovere e gettare via la pellicola di plastica trasparente che ricopre l'adesivo.

Premere saldamente il sistema transdermico IONSYS nella posizione desiderata sulla cute, con la parte adesiva rivolta verso il basso, per almeno 15 secondi. La pressione deve essere esercitata con le dita sui bordi esterni, per garantire l'adesione sul sito cutaneo per tutto il periodo di 24 ore in cui occorre indossare il sistema transdermico.

Medicinale non più autorizzato

È possibile che talvolta il sistema transdermico IONSYS si stacchi. In questo caso, si può utilizzare un cerotto non allergenico, per essere sicuri che i bordi del sistema transdermico siano completamente a contatto con la cute.
- Fare attenzione a non premere o a non coprire con il cerotto il pulsante o la spia luminosa rossa.

IONSYS in uso

Ciascun sistema transdermico può essere indossato per 24 ore dal rilascio della prima dose, o fino alla somministrazione di 80 dosi, a seconda di quale delle due circostanze si verifichi per prima. Dopo di che, il sistema transdermico si spegne senza che possa essere rilasciata nessun'altra dose supplementare. Nel caso in cui occorra somministrare un'analgesia supplementare a base di oppiacei, è necessario applicare un altro sistema transdermico IONSYS in un sito cutaneo diverso, dopo aver rimosso e smaltito il precedente. È possibile somministrare il trattamento per un massimo di 3 giorni consecutivi.

I pazienti non possono indossare più di un sistema transdermico IONSYS per volta. I dispositivi usati non possono essere riapplicati ai pazienti.

I pazienti non devono indossare il sistema transdermico IONSYS bagnato. Non immergere in acqua. Il contatto prolungato con l'acqua potrebbe non far funzionare il sistema transdermico o farlo staccare.

IONSYS può essere rimosso in qualsiasi momento. Tuttavia, una volta rimosso il sistema transdermico, non bisogna più applicare la stessa unità. Dopo che sono trascorse le 24 ore di utilizzo o somministrate le 80 dosi, togliere delicatamente il sistema transdermico IONSYS sollevando la linguetta rossa e staccando il sistema transdermico dal sito di applicazione cutaneo. Se il paziente ha bisogno di un'ulteriore analgesia o di un proseguimento della somministrazione, è possibile applicare un nuovo sistema transdermico in un altro sito cutaneo sulla parte supero-esterna del braccio o sul torace. È possibile somministrare il trattamento per 3 giorni consecutivi, usando tre diversi sistemi.

Rilascio della dose

Sulla parte alta del sistema transdermico IONSYS sono presenti un pulsante rientrante per il rilascio del dosaggio e una spia luminosa rossa. Per iniziare la somministrazione di una dose di fentanil, il paziente deve premere due volte il pulsante entro 3 secondi. Un segnale acustico indica l'avvio del rilascio della dose. La spia luminosa rossa resta accesa per tutto il ciclo di somministrazione di 10 minuti. La dose successiva non può iniziare fino al completamento del precedente ciclo:premendo il bottone durante il rilascio di una dose, non sarà somministrata alcuna dose supplementare. La spia luminosa rossa inizia a lampeggiare al termine della somministrazione della dose da 10 minuti.

Numero approssimativo di dosi rilasciate. Fra una dose e quella successiva, la spia luminosa rossa emette impulsi da un secondo, che indicano il numero approssimativo di dosi somministrate.

Ciascun impulso luminoso indica una somministrazione fino a cinque dosi. Quindi:
- un unico impulso luminoso indica da 1 a 5 dosi
- due impulsi luminosi indicano 6-10 dosi
- tre impulsi luminosi rappresentano 11-15 dosi.

Gli impulsi continuano fino a un massimo di 16 che rappresentano 76-80 dosi.

È possibile anche interrogare il sistema transdermico durante il rilascio di una dose, premendo il pulsante una volta. La spia rossa emetterà degli impulsi come sopraccitato, per indicare il numero approssimativo delle dosi somministrate fino all'interrogazione. Questa interrogazione non influenza il rilascio della dose.

Medicinale non più autorizzato

Individuazione e risoluzione dei problemi

Ciascun sistema transdermico IONSYS è progettato per rilasciare ogni dose a richiesta di fentanil nell'arco di circa 10 minuti. In caso di sospetto guasto tecnico di un sistema transdermico, il personale sanitario o il paziente devono monitorare sia l'illuminazione del LED rosso, sia eventuali segnali acustici (beep) per la dose successiva. La tabella, di seguito riportata, presenta i diversi messaggi di errore che si possono verificare unitamente all'opportuna azione da intraprendere:

Descrizione del messaggio di errore	**Intervento**
2 segnali acustici ripetuti 8 volte (circa 15 secondi) e il LED rosso che si spegne prima di 10 minuti	Per richiedere un nuovo rilascio è possibile fare fino a 2 tentativi. In caso di esito negativo, il sistema transdermico deve essere rimosso e applicato un nuovo sistema transdermico in un altro sito cutaneo.
4 segnali acustici continui e il LED rosso che si spegne prima di 10 minuti	Il sistema transdermico non può essere riavviato. Deve essere rimosso e applicato un nuovo sistema transdermico in un altro sito cutaneo.
Il LED rosso non s'illumina	Il sistema transdermico deve essere rimosso e applicato un nuovo sistema transdermico in un altro sito cutaneo.

Smaltimento sicuro di IONSYS

Il sistema transdermico usato deve essere smaltito solo dal personale sanitario.

Il contatto con l'idrogel contenente fentanil può essere pericoloso per l'uomo. Maneggiare il sistema transdermico con attenzione e solo prendendolo dai lati e dalla parte alta del contenitore. Il sistema transdermico usato deve essere smaltito come rifiuto medico, in conformità alle disposizioni locali.

Se richiesto dalle disposizioni locali, la struttura del sistema transdermico consente uno smaltimento separato della parte rossa in basso del contenitore contenente fentanil e della parte bianca in alto con i componenti elettronici/la batteria. Per separare un sistema transdermico IONSYS usato:

1. Tirare la linguetta rossa per separare la parte bassa da quella alta del contenitore.
2. Piegare in due la parte bassa contenente il gel, con il lato adesivo rivolto all'interno.
3. Smaltire la parte bassa in conformità alla legislazione locale prevista per i farmaci oppiacei. La parte bassa usata di IONSYS contiene una quantità pericolosa di fentanil.
   Smaltire la parte alta, contenente i componenti elettronici, in conformità alle procedure locali previste per le batterie usate.

Medicinale non più autorizzato